

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA

Clínica Universitária de Medicina I

Trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina



Doença de Crohn

Apresentação de um caso clínico e revisão da literatura

Orientadora: Dra. Alba Janeiro Acabado

Aluno: Pedro Miguel Pereira Peixoto, nº 12247

Ano letivo 2015/2016

Índice

Lista de abreviaturas	3
Resumo/Abstract	4
Introdução	6
Caso Clínico	8
Discussão	12
Agradecimentos	18
Bibliografia	19

Lista de abreviaturas

ANA – Anticorpo anti-nuclear

ANCA – Anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos

BAAR – Bacilo álcool ácido resistente

Bpm – Batimentos por minuto

cm – Centímetro

DC – Doença de Crohn

DII - Doença inflamatória intestinal

DRC – Doença renal crônica

EDA – Endoscopia digestiva alta

γ GT – Gama glutamil transferase

g/dL – Grama por decilitro

HCO₃⁻ – Bicarbonato

HDA – Hemorragia digestiva alta

IGRA – Teste de liberação de interferão gama

mg/dL – Miligrama por decilitro

mmHg – Milímetro de mercúrio

pCO₂ – Pressão parcial de dióxido de carbono

PCR – Proteína C reativa

RMN – Ressonância magnética

TAC – Tomografia axial computadorizada

TB – Tuberculose

U/L – Unidade por litro

VHB – Vírus da hepatite B

VHC – Vírus da hepatite C

VS – Velocidade de sedimentação

Resumo

A doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica, que afeta principalmente o trato gastrointestinal. Esta representa uma condição patológica com características heterogêneas, apresentando um padrão clínico e evolução variáveis. O diagnóstico tem por base os aspectos clínicos, fundamentados na história e observação do doente e suportados por achados laboratoriais, radiológicos, endoscópicos e anatomopatológicos. A estratégia terapêutica – igualmente variável – é definida com base na atividade, localização predominante, comportamento e gravidade da doença.

O presente caso clínico diz respeito a um paciente com um quadro sintomatológico com um mês de evolução, caracterizado por astenia, anorexia, perda ponderal e, mais recentemente, náuseas, dor e distensão abdominal. Foi internado com diagnóstico de doença renal crônica agudizada, no contexto de doença renal poliquística hereditária com envolvimento hepático e eventual infecção de quisto hepático. Durante o internamento, ocorreu um agravamento do estado clínico, com quadro de hemorragia digestiva alta e suboclusão intestinal. O estudo do caso culminou na identificação de lesões a nível gástrico sugestivas de DC. A instituição terapêutica com prednisolona e posterior introdução de azatioprina permitiu a melhoria do estado clínico do paciente, que teve alta hospitalar assintomático.

Abstract

Crohn's disease constitutes a chronic inflammatory condition that mostly affects the gastrointestinal tract. It represents a pathological state with heterogeneous features, presenting with a variable course and clinical pattern. The diagnosis workup is based on the clinical aspects which include the patient's history and physical examination and supported by the laboratorial, radiologic, endoscopic and anatomopathological findings. The therapeutic strategy is determined by the disease's activity, predominant location, behavior and severity.

This report presents the case of a patient with symptoms of asthenia, anorexia and weight loss for the past month, most recently accompanied by nausea, abdominal pain and distension. In this context, he was admitted with the diagnosis of acute exacerbation of chronic kidney disease, related to hereditary polycystic kidney disease with hepatic involvement, and additional infected hepatic cyst suspicion. During

hospital stay, clinical deterioration was observed, with upper gastrointestinal hemorrhage and intestinal subocclusion. Further investigation allowed the diagnosis of Crohn's disease, after the identification of gastric lesions. A clinical improvement was noted after initiating prednisolone and azathioprine. The patient was discharged home in an asymptomatic condition.

Introdução

A DC define-se, do ponto de vista anatomopatológico, como um processo inflamatório crónico com características transmuralis, focais, assimétricas e ocasionalmente granulomatosas, que afeta fundamentalmente o trato gastrointestinal¹.

A patologia apresenta um padrão epidemiológico heterogéneo, a nível global, estando geralmente mais associada aos países industrializados². A nível nacional, um estudo sobre a prevalência da doença inflamatória intestinal demonstrou um crescente aumento do número de casos da presente patologia, colocando Portugal numa posição intermédia, entre os países com maiores e menores taxas de prevalência³.

A doença apresenta uma distribuição bimodal, relativamente à manifestação dos primeiros sintomas, com um primeiro pico de incidência entre a segunda e quarta décadas de vida e um segundo, menos expressivo, entre a sétima e nona^{2,4}.

No que concerne à etiologia, admite-se a contribuição de fatores genéticos e ambientais, na desregulação da resposta imunitária a nível intestinal^{5,6}.

A DC pode afetar qualquer porção do trato gastrointestinal, estando a sua apresentação clínica diretamente relacionada com a localização predominante das lesões, o padrão fenotípico (estenossante ou penetrante), a gravidade da patologia, as manifestações extraintestinais e a terapêutica^{7,8}. A patologia atinge com maior frequência a região ileocólica, afetando 35% dos pacientes, enquanto 32% apresentam apenas envolvimento do cólon e 28% do intestino delgado⁹. A forma mais rara compreende o envolvimento gastroduodenal, presente apenas em 5% dos casos⁹.

As principais manifestações sintomáticas refletem o processo inflamatório crónico subjacente e incluem diarreia noturna e/ou com duração superior a 6 semanas, dor abdominal do tipo cólica e perda de peso⁷. Um marcado envolvimento gastroduodenal pode ser acompanhado de epigastralgias, náuseas, vômitos e da presença de hemorragia ativa, que se manifesta, usualmente, através de anemia crónica e, mais raramente, por melenas e hematemese^{4,10}. Embora a doença clinicamente significativa a este nível ocorra apenas num número reduzido de pacientes, quando num estadio avançado, pode desenvolver obstrução crónica ao esvaziamento gástrico^{4,10}.

As manifestações extraintestinais são igualmente prevalentes, estando presentes em 25 a 40% dos pacientes¹¹. Apesar de poderem afetar qualquer sistema orgânico, as manifestações mais frequentes ocorrem a nível músculoesquelético⁷. O envolvimento mucocutâneo, oftálmico e hepatobiliar pode também estar presente^{11,12}.

As complicações da DC podem estar diretamente relacionadas com o padrão fenotípico da patologia e incluem a formação de úlceras e possíveis fístulas, abscessos abdominopélvicos, obstrução intestinal e perfuração, hemorragia digestiva e megacólon tóxico^{6,13}. Existe também um aumento do risco neoplásico, sobretudo quando a doença se encontra predominantemente localizada ao nível do cólon^{6,14}.

O diagnóstico da DC é dificultado pela heterogeneidade do quadro clínico, um possível início sintomatológico insidioso e características comuns a outras patologias do trato gastrointestinal¹. Este tem por base os aspetos clínicos fundamentados na história e observação do doente, suportados por achados laboratoriais, radiológicos, endoscópicos e anatomopatológicos¹⁵.

O plano terapêutico é definido com base na atividade, localização predominante, comportamento e gravidade da doença e tem como principais objetivos a melhoria sintomática, indução e manutenção de remissão clínica livre de corticosteróides e redução de possíveis efeitos secundários a nível farmacológico^{1,6,8,16}.

O caso clínico descrito distingue-se pelo facto do paciente apresentar um quadro caracterizado por um conjunto de patologias com apresentação atípica. Neste inclui-se a doença poliquística renal autossómica dominante com quistos hepáticos associados que, apesar de estarem frequentemente presentes neste contexto, apenas são sintomáticos em 5% dos pacientes, o que se verifica no presente caso¹⁷. Destaca-se igualmente a presença de DC que, para além de aparentemente apresentar apenas envolvimento gástrico, tem também associada uma vasculite leucocitoclástica. Esta constitui uma manifestação extraintestinal cutânea da DC muito pouco frequente, sendo que neste caso em particular pode inclusive representar a manifestação inicial da doença¹⁸⁻²⁰.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, de 55 anos de idade, admitido no Serviço de Urgência por quadro clínico com um mês de evolução, caracterizado por astenia, anorexia, perda ponderal não quantificada e mais recentemente náuseas e distensão abdominal, acompanhada de dor ao nível do hipocôndrio direito. Sem outros sinais ou sintomas de relevo associados, nomeadamente febre, vômitos ou outras alterações do trânsito gastrointestinal, disúria ou alterações do débito urinário. Dos antecedentes pessoais destacam-se hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo, etilismo e défice cognitivo ligeiro. Relativamente aos antecedentes familiares de relevo, destaca-se o facto da mãe, já falecida, ter apresentado doença renal terminal sob hemodiálise, de etiologia não esclarecida.

À admissão, o doente encontrava-se vígil, orientado, subictérico, apirético, com pressão arterial de 160/80mmHg e frequência cardíaca de 90bpm, sem alterações de relevo na auscultação cardíaca e pulmonar. O abdómen apresentava-se distendido, timpanizado, com hepatomegalia dolorosa (bordo hepático palpável a 6cm abaixo do rebordo costal), e dor intensa à palpação da região epigástrica e hipocôndrio direito. Destacava-se ainda, ao nível dos membros inferiores, lesões de púrpura palpável no terço distal dos mesmos.

Analiticamente, apresentava anemia normocítica normocrômica (hemoglobina de 12.9g/dL), leucocitose 14430/uL com neutrofilia 82.5%, insuficiência renal com creatinina 4.0mg/dL e ureia 90mg/dL, γ GT 117U/L, PCR 8.5mg/dL, VS 93 e urina II com eritrocitúria. Os restantes parâmetros de hemograma e bioquímica não apresentavam alterações de relevo. A gasometria em ar ambiente revelou acidemia metabólica sem hiperlactacidemia (pH - 7,32; pCO₂ - 26; HCO₃- 15.8)

Realizou ainda telerradiografia torácica, que não demonstrou alterações, e ecografia abdominal e renal que revelou hepatomegalia, com múltiplas formações quísticas algumas com conteúdo não puro e parênquima renal igualmente preenchido por múltiplos quistos.

Tendo em consideração o quadro descrito, o paciente foi internado num Serviço de Medicina Interna, com a hipótese diagnóstica de DRC agudizada, no contexto de doença renal poliquística hereditária com envolvimento hepático e eventual infeção de quisto hepático, pelo que iniciou terapêutica empírica com ciprofloxacina.

Durante as duas primeiras semanas de internamento, observou-se um agravamento da função renal, com oligúria e retenção hídrica refratária à terapêutica. Por este motivo, foi iniciada terapêutica dialítica, após colocação de cateter venoso central, tendo em consideração o carácter irreversível da lesão renal.

Por manutenção da elevação dos parâmetros inflamatórios, escalou-se a antibioterapia para piperacilina+tazobactam mais gentamicina.

Foi também realizada biopsia das lesões cutâneas anteriormente descritas, localizadas ao nível dos membros inferiores, e cujo resultado revelou a presença de vasculite leucocitoclástica. Neste contexto foi pedido estudo imunológico (ANA; ANA screening; ANCA's), cujo resultado foi negativo, não se observou consumo do complemento e as crioglobulinas foram negativas, bem como as serologias para VHC e VHB.

Ao sétimo dia de internamento, o doente iniciou um quadro de HDA, com hematemeses e melenas em quantidade abundante, sem instabilidade hemodinâmica associada, embora com necessidade de suporte transfusional. Neste contexto, foi efetuada EDA, que identificou lesão infiltrativa com múltiplas úlceras de bordos elevados e irregulares, localizadas ao nível do corpo e antro do estômago. Foram feitas múltiplas biopsias, que revelaram gastrite crónica ativa com metaplasia intestinal, lesões de erosão, hiperplasia e aspetos regenerativos. O quadro descrito foi acompanhado, analiticamente, por um aumento significativo dos parâmetros inflamatórios (leucócitos 20630/uL e PCR 27.6mg/dL). Nos dias subsequentes ao respetivo episódio, o doente desenvolveu um quadro de suboclusão intestinal, com náuseas e vómitos de conteúdo biliar, sem emissão de fezes e com dor e distensão abdominal marcada que motivou a colocação de sonda nasogástrica em drenagem ativa. Realizou telerradiografia abdominal, que revelou distensão do intestino delgado, com alguns níveis hidroaéreos.

Na segunda semana de internamento, efetuou TAC toracoabdominopélvica, destacando-se: presença de líquido livre intraperitoneal em maior quantidade em posição dependente na cavidade pélvica, confirmando quistos hepáticos e renais já avaliados na ecografia; rins de dimensões aumentadas; estômago com irregularidades da parede, sobretudo na região fúndica; intestino delgado com distensão difusa, não se observando imagens obstrutivas.

Ao décimo quinto dia de internamento, por manutenção do quadro de suboclusão anteriormente descrito, com agravamento da distensão abdominal, mesmo após resolução do episódio de HDA e por suspeita de neoplasia gástrica subjacente

(lesões macroscopicamente sugestivas), repetiu EDA para realização de macrobiopsias. Nos dias posteriores à realização do respetivo procedimento, verificaram-se novos episódios de hemorragia digestiva alta, com melenas e aspiração gástrica de conteúdo hemático, associados a alterações da coagulação e anemia, que motivaram múltiplas transfusões de unidade de concentrado eritrocitário, plasma fresco congelado e concentrado de complexo protrombínico. O quadro descrito, que foi interpretado como consequência das macrobiopsias gástricas em doente com alterações da coagulação, motivou a execução de outras duas EDA de urgência para realização de terapêutica hemostática ao nível dos pontos hemorrágicos ativos.

Por manutenção de quadro de suboclusão com intolerância a dieta oral, iniciou alimentação parentérica.

Entretanto, foram obtidos os resultados anatomopatológicos das macrobiopsias gástricas, que revelaram inflamação crónica granulomatosa necrotizante, com pesquisa de BAAR e IGRA TB negativos.

Foi então assumida como hipótese diagnóstica mais provável DC com marcado envolvimento gastroduodenal e eventual envolvimento ileal, tendo o doente iniciado prednisolona ao vigésimo terceiro dia de internamento.

Após início da corticoterapia, constatou-se uma melhoria gradual do quadro clínico, associada a uma reversão completa das queixas abdominais e do quadro de suboclusão, tendo sido possível reintroduzir dieta oral. Concomitantemente, foi observada uma evolução positiva a nível analítico, com diminuição expressiva dos parâmetros inflamatórios.

Repetiu telerradiografia abdominal, que não revelou distensão de ansas nem edema da parede intestinal. Realizou também enterografia por TAC, após dez dias de corticoterapia, que não mostrou lesões do intestino delgado sugestivas de DII nem objetivou critérios de suboclusão intestinal.

Após recuperação da via oral que permitia a preparação para o exame, efetuou ainda colonoscopia total com ileoscopia terminal, que revelou íleo sem lesões, assim como o cólon em toda a extensão, até aos 40 cm da margem anal, local onde foram observadas pequenas úlceras aftóides em mucosa normal, com ligeiro infiltrado linfoplasmocítico no exame anatomopatológico, e divertículos de pequenas dimensões, ao longo de todo o cólon.

Ao quadragésimo dia de internamento, iniciou desmame de corticoterapia, com concomitante introdução de azatioprina, não introduzida previamente por intolerância oral.

Doente teve alta ao quinquagésimo dia de internamento, clinicamente estável e assintomático, com indicação para manter programa de hemodiálise em ambulatório e terapêutica imunossupressora e tendo sido referenciado para consulta externa de Medicina Interna e Gastreenterologia.

Discussão

A DC representa uma patologia inflamatória crónica que pode afetar, de modo descontínuo, qualquer segmento do trato gastrointestinal¹. A heterogeneidade do quadro clínico, com apresentações pouco específicas e frequentemente atípicas, contribui para a dificuldade diagnóstica¹.

O caso clínico descrito corresponde a um paciente inicialmente diagnosticado com DRC agudizada, em contexto de doença renal poliquística hereditária com envolvimento hepático e possível infeção de quisto hepático.

A doença renal quística compreende um vasto grupo de anomalias que podem ser adquiridas, hereditárias ou associadas a alterações da embriogénese²¹. No presente caso, a observação de um elevado número de quistos em ambos os rins na avaliação ecográfica é concordante com os critérios diagnósticos ecográficos de doença renal poliquística autossómica dominante²². Estes incluem a presença de pelo menos dois quistos uni ou bilaterais em pacientes com menos de 30 anos; um mínimo de dois quistos em cada rim dos 30 aos 59 anos; e pelo menos quatro quistos em cada rim em indivíduos com mais de 60 anos²².

Apesar da respetiva patologia contribuir para um processo de destruição contínuo do parênquima renal, a hiperfiltração compensatória por parte dos restantes glomérulos permite manter uma função renal normal, durante um longo período de tempo²³. Por esta razão, muitos dos pacientes mantêm-se assintomáticos, em média, até à quarta década de vida, altura em que se verifica uma degradação da função renal, que frequentemente culmina em DRC de estágio terminal e consequente necessidade de terapêutica dialítica^{22,23}. Estes aspetos suportam o facto de o doente se ter, aparentemente, mantido assintomático até aos 55 anos de idade. Sendo uma doença de carácter primariamente hereditário, é igualmente expectável a existência de antecedentes familiares, sendo que a mãe do doente, já falecida, apresentava história de doença renal terminal sob hemodiálise. Embora sem etiologia determinada, perante este contexto, deve ser admitida a possibilidade de existência de antecedentes familiares maternos de doença renal poliquística. De qualquer modo, importa ressaltar que entre 10 a 15% dos pacientes não possuem história familiar da doença²³. Tal facto pode ser justificado pela ocorrência de mutações de novo, mosaicismo genético e ainda a possibilidade de se verificar um fenótipo clínico atenuado, que contribua para a inexistência de diagnóstico da doença, ao longo de toda a vida²³.

A presença de quistos hepáticos, observados na ecografia renal realizada à admissão, constitui a manifestação extrarrenal mais frequente da doença renal poliquística autossómica dominante, ocorrendo em mais de 80% dos pacientes, sobretudo de idade mais avançada²³. Estes podem estar relacionados com alguns sinais e sintomas presentes no paciente do caso descrito, nomeadamente a subicterícia, por provável obstrução de ductos biliares intra-hepáticos; abdómen doloroso à palpação do hipocôndrio direito e epigastro; hepatomegalia e alterações hepáticas a nível analítico. A história de etilismo deve igualmente ser considerada, na abordagem do respetivo quadro clínico com envolvimento hepático.

Os quistos hepáticos *per se* são habitualmente assintomáticos, sendo que apenas 5% dos pacientes desenvolve sintomas, que estão geralmente associados a complicações dos mesmos¹⁷. Neste contexto, e perante o facto do quadro clínico ser acompanhado a nível ecográfico por múltiplas formações quísticas, algumas com conteúdo não puro, e a nível laboratorial por uma subida dos marcadores inflamatórios de fase aguda, foi admitida a hipótese diagnóstica de infeção de quisto hepático. A abordagem terapêutica da respetiva complicação não é consensual, embora seja comum o recurso a esquema de antibioterapia empírica prolongada²⁴. O uso de ciprofloxacina oral constitui umas das recomendações para tratamento de primeira linha²⁴, o que está de acordo com a estratégia adotada no presente caso. Esta foi posteriormente substituída por piperacilina+tazobactam e gentamicina, por não se ter constatado uma diminuição dos parâmetros inflamatórios. É importante referir a frequente ineficácia da terapêutica antibiótica, mesmo quando o agente patogénico está identificado, o que pode estar relacionado com a capacidade limitada do antibiótico em penetrar no quisto²⁴.

Durante o internamento, o doente apresentou um agravamento do estado clínico, tendo inicialmente desenvolvido um quadro de HDA e posteriormente de suboclusão intestinal. Perante esta situação, é importante ter em consideração o contexto clínico do paciente. Com antecedentes de tabagismo e etilismo e na presença de sintomas constitucionais (astenia, anorexia e perda ponderal) - com mais de um mês de evolução - associados a um quadro de agravamento progressivo, com náuseas, dor e distensão abdominal, hematemeses, melenas e suboclusão intestinal, deve ser admitida a hipótese de neoplasia do trato gastrointestinal²⁵. Por outro lado, a presença de múltiplos quistos hepáticos pode afetar as estruturas vasculares do fígado, contribuindo para o desenvolvimento de hipertensão portal e possível hemorragia por rutura de varizes

esofágicas. Contudo, para além de ser uma complicação pouco frequente, o doente não apresentava, ao exame físico, sinais habitualmente presentes na respetiva situação, e esta não justificaria o quadro suboclusivo²⁶. Por ser uma causa frequente de HDA, a úlcera péptica deve também ser considerada, na abordagem inicial²⁷.

Neste contexto, foi realizado estudo endoscópico, anatomopatológico e imagiológico, de modo a esclarecer a etiologia do quadro clínico. As múltiplas úlceras identificadas na primeira EDA apresentavam características sugestivas de malignidade, como contornos elevados e bordos irregulares. A biopsia revelou gastrite crónica erosiva, o que poderia justificar o quadro de HDA presente, e alterações a nível celular com metaplasia, hiperplasia e aspetos regenerativos, em consequência do processo inflamatório crónico, evidenciando assim a existência de lesões pré-neoplásicas. Por outro lado, a pesquisa de *Helicobacter pylori* foi negativa. Mantendo-se a suspeita de neoplasia gástrica, foi efetuada nova EDA para realização de macrobiopsia, que revelou inflamação crónica granulomatosa necrotizante. Na abordagem diagnóstica, é necessário ter em consideração as causas infecciosas e não infecciosas de gastrite granulomatosa. Neste contexto, a tuberculose intestinal surge como uma hipótese diagnóstica pertinente. Esta seria suportada pelos sintomas constitucionais que o paciente apresentava, assim como pelos sinais e sintomas a nível intestinal, eventualmente associados a um processo inflamatório subjacente com envolvimento transmural, ulceração da mucosa intestinal e obstrução do lúmen²⁸. Contudo, a pesquisa de BAAR e IGRA negativos permitiu excluir a respetiva hipótese.

Foi então admitida a hipótese diagnóstica de DC com envolvimento gastroduodenal.

A biopsia das lesões cutâneas observadas ao nível dos membros inferiores, realizada na fase inicial do internamento, revelou a presença de vasculite leucocitoclástica. Esta representa uma vasculite de pequenos vasos associada à deposição de imunocomplexos nas paredes vasculares e infiltração neutrofílica, com consequente necrose fibrinóide e hemorragia²⁹. A manifestação predominante corresponde à presença de púrpura palpável²⁹. Este achado constitui um dado relevante para a hipótese diagnóstica de DC. Como mencionado, são frequentes as manifestações extraintestinais da doença, sendo mais comum a nível cutâneo o eritema nodoso e pioderma gangrenoso. Embora muito pouco descrito na literatura, a vasculite leucocitoclástica pode igualmente compreender uma manifestação cutânea da DC¹⁸⁻²⁰. Apesar de no presente caso não ser claro o momento de aparecimento das respetivas

lesões, deve ser admitida a hipótese destas terem constituído a manifestação inicial da DC, tendo em conta o facto das manifestações extraintestinais poderem preceder os sintomas gastrointestinais^{7,30}.

Como referido anteriormente, a respetiva doença apresenta uma distribuição bimodal, estando o paciente incluído no grupo de pessoas que apenas apresenta manifestações clínicas numa idade mais avançada. Para além disso, possui antecedentes de tabagismo, que representa o fator de risco melhor estudado e com efeito mais comprovado na patologia, sendo que um fumador apresenta um risco de vir a desenvolver a doença 1.76 vezes superior a um não fumador³¹. O tabaco parece condicionar a localização da doença, existindo uma maior prevalência da sua manifestação ao nível do íleo³². Este está também associado a um maior risco de complicações durante o curso da doença, maiores taxas de recidiva e necessidade de terapêutica imunossupressora³². Outros fatores adicionais, poderão também influenciar o mecanismo fisiopatológico da doença, nomeadamente o uso de anti-inflamatórios não esteróides, a dieta, o aleitamento materno, a exposição a antibióticos na infância, assim como determinadas infeções e consequente disbiose intestinal^{33,34}. Contudo, múltiplos estudos realizados demonstraram resultados contraditórios ou inconsistentes³⁴.

Os pacientes com DC gastroduodenal apresentam-se frequentemente assintomáticos¹⁰. Porém, muitos dos sintomas associados à patologia, são concordantes com os do presente caso clínico, nomeadamente os sintomas constitucionais, assim como as queixas álgicas a nível abdominal¹⁰. A ocorrência de HDA, embora pouco frequente, pode também ocorrer, sobretudo em estados mais graves da doença¹⁰. O quadro suboclusivo pode dever-se ao processo inflamatório subjacente, edema da mucosa intestinal e consequente redução do lúmen³⁵. Por outro lado, este pode também estar relacionado com o padrão estenosante da doença³⁵. No presente caso, o facto do quadro suboclusivo ter surgido de forma aguda e em concordância com a aparente exacerbação da doença, assim como a resolução do mesmo se ter verificado após início a corticoterapia, suportam o envolvimento predominante do processo inflamatório e edema no mecanismo fisiopatológico.

A nível laboratorial, destaca-se uma subida expressiva dos valores de PCR, em concordância com o período de exacerbação da atividade da doença. No diagnóstico e estudo da doença, os achados presentes na avaliação laboratorial são geralmente inespecíficos^{6,7} e podem corresponder à presença de anemia, défice de ferro e vitamina B12, hipoalbuminemia, leucocitose, PCR e VS elevadas, entre outros³⁶. Estas

características são subjacentes ao processo inflamatório da doença, assim como a possíveis perdas hemáticas e má absorção intestinal. A PCR representa o marcador laboratorial melhor estudado e com maior utilidade na avaliação da atividade da doença^{7,37}.

Os resultados obtidos nos exames imagiológicos foram inconclusivos e inespecíficos, uma vez que tanto a TAC como a telerradiografia abdominal revelaram apenas distensão do intestino delgado, sem evidência de sinais obstrutivos. Mantendo-se a suspeita de envolvimento do intestino delgado, foi realizada enterografia por TAC, que não evidenciou lesões do intestino delgado sugestivas de DII. Apesar dos resultados inconclusivos, os métodos imagiológicos desempenham, por norma, um papel importante no diagnóstico da doença, na avaliação da extensão e na detecção de complicações¹. A radiografia abdominal pode ser usada perante suspeita de um quadro de obstrução intestinal, perfuração, ou megacólon tóxico⁶. Os exames com contraste baritado permitem uma melhor visualização do trato gastrointestinal, avaliação da extensão das lesões e pesquisa da presença de fístulas e/ou segmentos estenosados⁶. Os métodos imagiológicos seccionais, como a ecografia abdominal, TAC ou RMN, são por norma úteis na determinação da extensão e gravidade da doença, das complicações perianais, assim como na identificação de massas ou abscessos intra-abdominais, espessamentos parietais e lesões extraluminais não observadas no exame endoscópico^{1,6,7}. A enterografia por TAC ou RMN é particularmente eficaz, no estudo da patologia com envolvimento do intestino delgado¹.

A nível terapêutico, foi iniciado esquema de corticoterapia sistémica com prednisolona e, uma vez restabelecida a via oral, foi concomitantemente introduzida azatioprina, que o doente manteve durante a fase de remissão, após desmame de corticóide. O esquema terapêutico definido contribuiu para uma expressiva melhoria clínica do paciente, que teve alta hospitalar assintomático. A terapêutica de manutenção com azatioprina deve ser prolongada por quatro anos, período após o qual, caso não se verifique recidiva da doença, pode ser considerada a sua interrupção¹⁶. O respetivo esquema encontra-se de acordo com as recomendações presentes no segundo consenso europeu baseado na evidência para o diagnóstico e tratamento da DC¹⁶.

Na fase final do internamento, foi realizada uma colonoscopia total com ileoscopia terminal, de forma a pesquisar um possível envolvimento de outros segmentos do trato gastrointestinal, dadas as características descontínuas das lesões associadas à doença. Esta revelou ausência de lesões no íleo, em concordância com o

resultado dos exames imagiológicos. Ao nível do cólon, destaca-se a presença de pequenas úlceras aftóides, que podem constituir um sinal precoce da doença¹⁰. Neste contexto, é possível admitir que, embora ainda numa fase inicial, a doença possa também envolver a porção distal do cólon. A ileocolonosopia e EDA representam métodos úteis no diagnóstico da doença e na avaliação da sua extensão e localização predominante, permitindo também a realização de biopsia de tecidos, para avaliação anatomopatológica¹. Achados endoscópicos característicos da DC e úteis no diagnóstico diferencial com colite ulcerosa incluem a presença de lesões descontínuas, úlceras aftosas e mucosa com aparência de “pedra de calçada”^{7,38}. Podem também ser identificadas alterações, ao nível da mucosa intestinal, anteriormente descritas, tais como fístulas ou processos estenosantes.

Fatores presentes no momento do diagnóstico e relacionados com um pior prognóstico da doença incluem: idade inferior a 40 anos, envolvimento perianal da doença e necessidade inicial de corticoterapia, sendo que o paciente apenas apresenta este último¹⁶. Os respetivos fatores estão associados a um maior risco de recidiva ou necessidade de intervenção cirúrgica, num período de 5 anos após o diagnóstico¹⁶. É necessário ter em consideração o facto do padrão da doença descrito no presente caso ser pouco frequente, pelo que podem existir outros fatores de prognóstico relevantes que estejam ainda pouco estudados. Neste contexto, é necessário manter acompanhamento médico do paciente, pelo risco de recidiva e possíveis complicações futuras, como obstrução intestinal, perfuração ou formação de fístulas, que possam justificar uma eventual necessidade de intervenção cirúrgica ou ajuste da terapêutica médica.

O presente caso representou um verdadeiro desafio, o que é ilustrativo das dificuldades presentes no diagnóstico da DC. É crucial uma abordagem global do doente, enquadrando as manifestações clínicas com os achados evidenciados através dos meios complementares diagnósticos.

Agradecimentos

Inúmeros apoios e incentivos foram fulcrais para a concretização do presente trabalho final de mestrado, aos quais deixo o meu mais sincero agradecimento.

À Doutora Alba, orientadora da dissertação, por ter, tão prontamente, aceite coordenar a mesma, pela total disponibilidade e pelo conhecimento valioso que me transmitiu, tanto ao longo deste projeto como enquanto docente das aulas práticas de Medicina I.

A todos os que, de forma direta ou indirecta, contribuíram para a minha formação, a nível médico e pessoal, um agradecimento especial.

Bibliografia

1. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):465-83.
2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.
3. Azevedo LF, Magro F, Portela F, et al. Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(5):499-510.
4. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Larry LJ. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York, NY, USA: McGraw-Hill Education; 2015.
5. Mikhailov TA, Furner SE. Breastfeeding and genetic factors in the etiology of inflammatory bowel disease in children. *World J Gastroenterol*. 2009;15(3):270-279.
6. Bernstein C et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Inflammatory Bowel Disease. 2015.
7. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohn's Colitis*. 2010;4(1):63-101.
8. Cheifetz AS. Management of Active Crohn Disease. *JAMA*. 2013;309(20):2150.
9. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician*. 2011;84(12):1365-75.
10. Costas H. Gastroduodenal Crohn's disease. *BUMC Proc*. 2003;16:147-151.
11. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(4):235-241.
12. Ephgrave K. Extra-Intestinal Manifestations of Crohn's Disease. *Surg Clin North Am*. 2007;87(3):673-680.

13. Hvas CL, Dahlerup JF, Jacobsen BA, et al. Diagnosis and treatment of fistulising Crohn's disease. *Dan Med Bull.* 2011;58(10):C4338.
14. Freeman H-J. Colorectal cancer risk in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14(12):1810-1.
15. Laass MW, Roggenbuck D, Conrad K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):467-471.
16. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis.* 2010;4(1):28-62.
17. Macutkiewicz C, Plastow R, Chrispijn M, et al. Complications arising in simple and polycystic liver cysts. *World J Hepatol.* 2012;4(12):406-411.
18. Plaza Santos R, Jaquotot Herranz M, Froilán Torres C, et al. Vasculitis leucocitoclástica asociada a enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(6):433-435.
19. Tsiamoulos Z, Karamanolis G, Polymeros D, Triantafyllou K, Oikonomopoulos T. Leukocytoclastic vasculitis as an onset symptom of Crohn's disease. *Case Rep Gastroenterol.* 2008;2(3):410-4.
20. Zlatanovic J, Fleisher M, Sasson M, Kim P, Korelitz BI. Crohn's disease and acute leukocytoclastic vasculitis of skin. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(11):2410-3.
21. Avner ED, Sweeney WE. Renal Cystic Disease: New Insights for the Clinician. *Pediatr Clin North Am.* 2006;53(5):889-909.
22. Srivastava A, Patel N. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am Fam Physician.* 2014;90(5):303-7.
23. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt K-U, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2015;88(5):17-27.
24. Lantinga M a., Geudens a., Gevers TJG, Drenth JPH. Systematic review: the

- management of hepatic cyst infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(3):253-261.
25. Seitz HK, Cho CH. Contribution of Alcohol and Tobacco Use in Gastrointestinal Cancer Development. *Methods Mol Biol.* 2009:217-241.
 26. Chauveau D, Fakhouri F, Grünfeld JP. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(9):1767-1775.
 27. Palmer K. Acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Br Med Bull.* 2007;83(1):307-324.
 28. Pulimood AB, Amarapurkar DN, Ghoshal U, et al. Differentiation of Crohn's disease from intestinal tuberculosis in India in 2010. *World J Gastroenterol.* 2011;17(4):433-443.
 29. Sunderkötter C, Bonsmann G, Sindrilaru A, Luger T. Management of leukocytoclastic vasculitis. *J Dermatolog Treat.* 2005;16(4):193-206.
 30. Freeman HJ. Long-term natural history of Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(11):1315-1318.
 31. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(11):1462-71.
 32. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly? *World J Gastroenterol.* 2007;13(46):6134-6139.
 33. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004;126(6):1504-1517.
 34. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2010;6(5):339-46.
 35. Miszputen SJ. Doença de Crohn estenosante. *J Bras Med.* 2013;101(2):7-11.
 36. Peppercorn M, Kane S. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of

Crohn disease in adults. *Uptodate*. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults>. Accessed March 19, 2016.

37. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3):426-31.
38. Roy M. Endoscopic diagnosis of inflammatory bowel disease. *Uptodate*. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/endoscopic-diagnosis-of-inflammatory-bowel-disease>. Accessed March 19, 2016.